

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP2003/009732



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Y0335PCT-693	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP2003/009732	International filing date (day/month/year) 31 July 2003 (31.07.2003)	Priority date (day/month/year) 01 August 2002 (01.08.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 14/47, C12N 15/12, 5/10, 1/15, 1/19, 1/21, C12P 21/02, C12Q 1/02, A61K 45/00, A61P 9/10, 43/00		
Applicant YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 31 October 2003 (31.10.2003)	Date of completion of this report 10 February 2004 (10.02.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/009732

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/09732

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	2, 5-12, 14-17	YES
	Claims	1, 3-4, 13	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-17	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-17	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: WO, 02-26980, A2 (Lexicon Genetics Inc.), 4 April, 2002 (04.04.02)

Document 2: JP, 9-67336, A (Kanebo, Ltd.), 11 March, 1997 (11.03.97)

Document 3: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1984, Vol. 81, No. 10, pages 3238-3242

Claims 1, 3, 4 and 13

The subject matters of claims 1, 3 and 4 do not appear to be novel or to involve an inventive step in view of document 1 cited in the ISR.

Document 1 describes the polypeptide consisting of the amino acid sequence represented by the SEQ ID NO: 4 of the present application.

The subject matter of claim 13 does not appear to be novel or to involve an inventive step in view of document 2 cited in the ISR.

Document 2 describes 2-[2-[4-(4-nitrobenzyloxy)phenyl]ethyl]isothioureia methanesulfonate that is a compound capable of inhibiting the activity of a sodium-calcium exchanger. The document also describes that the said compound has an action of inhibiting reperfusion arrhythmia.

Claims 1-17

The subject matters of claims 1-17 do not appear to involve an inventive step in view of document 1 cited in the ISR.

Document 1 describes that the polypeptide consisting of the amino acid sequence represented by the SEQ ID NO: 4 of the present application and a polypeptide highly homologous to the polypeptide represented by the SEQ ID NO: 2 of the present application are structurally similar to a sodium-calcium exchange channel.

With regard to claim 2, a person skilled in the art could have easily screened a DNA library using a probe produced based on the DNA sequence encoding the polypeptide described in document 1, to obtain the polypeptide consisting of the SEQ ID NO: 2 of the present application.

With regard to claims 1-17, a person skilled in the art could have easily (1) let a cell express the polypeptide described in claim 2 of the present application and obtained as described above or the polypeptide described in document 1, and (2) used the said cell for screening the inhibitors against either of the polypeptides.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/09732

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of : V.2

The subject matter of claim 12 does not appear to involve an inventive step in view of documents 2 and 3 cited in the ISR.

Document 3 describes 3', 4'-dichlorobenzamyl that is a compound capable of inhibiting the activity of a sodium-calcium exchanger.

With regard to claim 12, a person skilled in the art could have easily used the compounds described in documents 2 and 3 as medicinal compositions.

The subject matters of claims 1-8, 10-13, 15 and 17 do not appear to involve an inventive step in view of documents 1 and 2 cited in the ISR.

Document 2 describes that a compound capable of inhibiting the activity of a sodium-calcium exchanger has a function of inhibiting various disorders induced by ischemia and reperfusion.

With regard to claims 1-8, 10-13, 15 and 17, a person skilled in the art could have easily (1) produced a cell expressing the polypeptide structurally similar to a sodium-calcium exchange channel described in document 1, in reference to the description of document 2, and (2) used the said cell for screening the compounds (a) capable of inhibiting the activity of a sodium-calcium exchanger and (b) having a therapeutic effect against the various disorders induced by ischemia and reperfusion.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/09732

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The substances described in claims 12 and 13 are specified as "medicinal compositions containing any of the substances that can be obtained by the method described in claim 8 as an active ingredient," and include all the substances obtained by the said method.

However, the substances particularly disclosed in the specification as the substances obtained by the said method are 2-[2-[4-(4-nitrobenzyloxy)phenyl]ethyl]isothiourea methanesulfonate and 3',4'-dichlorobenzamyl only. Furthermore, even considering the common general technical knowledge prevailing on the filing date of the present application, the scope of the substances that can be obtained by the said screening method cannot be specified. So, the descriptions of claims 12 and 13 are unclear and are not particularly supported.

Therefore, this IPER is prepared for 2-[2-[4-(4-nitrobenzyloxy)phenyl]ethyl]isothiourea methanesulfonate and 3',4'-dichlorobenzamyl particularly described in the specification.

PCT

REC'D 17 JUN 2004

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 Y0335PCT-693	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP03/09732	国際出願日 (日.月.年) 31.07.2003	優先日 (日.月.年) 01.08.2002
国際特許分類(IPC) Int. Cl. 7 C07K14/47, C12N15/12, C12N5/10, C12N1/15, C12N1/19, C12N1/21, C12P21/02, C12Q1/02, A61K45/00, A61P9/10, A61P43/00		
出願人(氏名又は名称) 山之内製菓株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>5</u> ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で <u> </u> ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input checked="" type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

CORRECTED
VERSION

国際予備審査の請求書を受理した日 31.10.2003	国際予備審査報告を作成した日 10.02.2004	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 高堀 栄二 電話番号 03-3581-1101 内線 3448	4N 3126

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☒ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☒ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	2、5-12、14-17	有
	請求の範囲	1、3-4、13	無
進歩性(IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-17	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-17	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: WO 02/26980 A2 (Lexicon Genetics, Inc.) 2002.04.04

文献2: JP 09-067336 A (鐘紡株式会社) 1997.03.11

文献3: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1984, Vol.81, No.10, pages 3238-42

・請求の範囲1、3-4、13について

請求の範囲1、3-4に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献1により新規性及び進歩性を有さない。

文献1には、本願の配列番号4で表されるアミノ酸配列からなるポリペプチドが記載されている。

請求の範囲13に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献2により新規性及び進歩性を有さない。

文献2には、ナトリウム-カルシウム交換体の活性を阻害する化合物である、2-[2-[4-(4-ニトロベンジロキシ)フェニル]エチル]イソチオウレアメタンスルホネートが記載されている。そして、該化合物が、再灌流不整脈に対する抑制作用を有すると記載されている。

・請求の範囲1-17について

請求の範囲1-17に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献1により進歩性を有さない。

文献1には、本願の配列番号4で表されるアミノ酸配列からなるポリペプチド、及び、本願の配列番号2に記載のポリペプチドと極めて相同性の高いポリペプチドが、ナトリウム-カルシウム交換チャンネルと構造的に類似していると記載されている。

請求の範囲2について、文献1に記載されたポリペプチドをコードするDNA配列を基に作成したプローブを用いてDNAライブラリーのスクリーニングを行い、本願の配列番号2に記載のポリペプチドを得ることは、当業者が容易になし得ることである。

請求の範囲1-17について、上述のごとく得られた本願の請求項2に記載のポリペプチド又は文献1に記載されたポリペプチドを細胞で発現させ、該細胞を、これらのポリペプチドの阻害剤のスクリーニングに用いることは、当業者が容易になし得ることである。

(補充欄に続く)

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

請求の範囲 12 に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献 2-3 により進歩性を有さない。

文献 3 には、ナトリウム-カルシウム交換体の活性を阻害する化合物である、3, 4'-ジクロロベンザミルが記載されている。

請求の範囲 12 について、文献 2-3 に記載された化合物を、医薬組成物として用いることは、当業者が容易になし得ることである。

請求の範囲 1-8、10-13、15、17 に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献 1-2 により進歩性を有さない。

文献 2 には、ナトリウム-カルシウム交換体の活性を阻害する化合物は、虚血・再灌流により誘発される様々な障害を抑える働きがあると記載されている。

請求の範囲 1-8、10-13、15、17 について、文献 2 の記載を参考にし、文献 1 に記載の、ナトリウム-カルシウム交換チャネルと構造的に類似しているポリペプチドを発現する細胞を製造し、該細胞を、ナトリウム-カルシウム交換体の活性を阻害し、虚血・再灌流により誘発される様々な障害の治療効果を有する化合物のスクリーニングに用いることは、当業者が容易になし得ることである。

Ⅷ. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

請求の範囲 1 2 - 1 3 に記載の物質は、「請求の範囲 8 に記載の方法で得ることができる物質を有効成分とする医薬組成物」と特定されており、当該方法で得られるあらゆる物質を包含するものである。

しかしながら、当該方法で得られる物質として、明細書に具体的に開示されているものは、2 - [2 - [4 - (4 - ニトロベンジロキシ) フェニル] エチル] イソチオウレア メタンスルホネート、及び 3' , 4' - ジクロロベンザミルのみである。また、出願時の技術常識を勘案しても、当該スクリーニング方法で得られる物質の範囲を特定できないから、請求の範囲 1 2 - 1 3 の記載は不明確であり、具体的な裏づけを欠いている。

したがって、予備審査報告は、明細書に具体的に記載されている 2 - [2 - [4 - (4 - ニトロベンジロキシ) フェニル] エチル] イソチオウレア メタンスルホネート、及び 3' , 4' - ジクロロベンザミルについて作成する。